



In der Rubrik „Osteoporose-Update“ referiert und kommentiert Herr Prof. Dr. Johannes Pfeilschifter, Essen, für Sie aktuelle internationale Literatur.

PTH 1–34 – Abnahme der Knochendichte am proximalen Femur in den ersten 12 Monaten der Therapie häufig, aber ohne Einfluss auf die Abnahme der Wirbelkörperfrakturrate

Watts NB, Miller PD, Kohlmeier LA et al. Vertebral fracture risk is reduced in women who lose femoral neck bone mineral density with teriparatide treatment. *J Bone Miner Res* 2008 Dec 29. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 1– SIGN

Fragestellung und Methoden: Watts et al. haben in einer post-hoc-Analyse des „Fracture Intervention Trials“ untersucht, ob sich die vertebrale Frakturrate, die Knochendichte an der Lendenwirbelsäule und die P1NP-Konzentration bei den Frauen unterscheiden, die über die ersten zwölf Monate einer Therapie mit PTH 1–34 am Schenkelhals entweder eine Zunahme der Knochendichte um mehr als vier Prozent, eine Zunahme bis zu vier Prozent, eine Abnahme bis zu fünf Prozent oder eine Abnahme um mehr als vier Prozent aufwiesen.

Ergebnisse: Eine Abnahme der Knochendichte am Femurhals um mehr als vier Prozent wurde bei zehn Prozent der Frauen unter einer Therapie mit PTH 1–34 und bei 14 Prozent der Frauen mit einer Placebothherapie beobachtet. Diejenigen Frauen, die einen Verlust der Knochendichte am Femurhals auf-

wiesen, zeigten gegenüber den Frauen mit einer Placebothherapie dennoch eine deutliche Abnahme von inzidenten Wirbelkörperfrakturen (Relatives Risiko 0,11; 95 % KI 0,03–0,45). Die Abnahme inzidenter vertebraler Frakturen war unter einer Therapie mit PTH gegenüber der Placebothherapie in allen oben genannten vier Kategorien der Abnahme oder Zunahme der Knochendichte am Schenkelhals ähnlich groß. Unabhängig davon, ob die Knochendichte am Schenkelhals ab- oder zunahm, wiesen die mit PTH therapierten Frauen einen Anstieg von P1NP und der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule auf.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass ein Verlust der Knochendichte am Schenkelhals unter einer Therapie mit PTH 1–34 in den ersten zwölf Monaten der Therapie keine prognostisch negative Bedeutung für die vertebrale Fraktursenkung hat.

Kommentar

Die Arbeit zeigt, dass eine Abnahme der Knochendichte am proximalen Femur von mehr als vier Prozent innerhalb der ersten zwölf Monate unter einer Therapie mit PTH 1–34 gar nicht selten ist, aber keine negative prognostische Bedeutung für die vertebrale Fraktursenkung hat. Die zehn Prozent der Patienten, die unter einer Therapie mit PTH 1–34 einen solchen Abfall der Knochendichte am proximalen Femur aufweisen, sollte also nicht als Therapieversager eingestuft werden. Das Ausmaß der Zunahme der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule scheint unter einer Therapie mit PTH 1–34 hier eine größere prognostische Bedeutung zu haben. Die Mehrzahl der Patienten mit einem Abfall der Knochendichte am Femur zeigte einen deutlichen Anstieg der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule. Andere Subanalysen des „Fracture Intervention Trial“ hatten hier gezeigt, dass diese Veränderungen der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule 30 bis 40 Prozent der Abnahme des Frakturrisikos unter einer Therapie mit PTH 1–34 erklären können (Chen et al. *JBMR* 2006; 21: 1785–1790).

Nahrungszufuhr von mehr als 600 mg Kalzium täglich hat bei Frauen und Männern ohne Vitamin-D-Mangel keinen Einfluss auf die Knochendichte

Bischoff-Ferrari HA, Kiel DP, Dawson-Hughes B et al. Dietary calcium and serum 25-hydroxyvitamin D status in relation to bone mineral density among U.S. adults. *J Bone Miner Res* 2009; 24 (5): 935–942.

Evidenzgrad 2++ SIGN in Bezug auf die Knochendichte

Fragestellung und Methoden: Bischoff-Ferrari et al. haben in der US-amerikanischen NHANES-III-Bevölkerungsuntersuchung bei 4958 Frauen und 5003 Männern in einem Alter von mehr als 20 Jahren den relativen Einfluss der Nahrungskalziumzufuhr und der 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentration auf die Knochendichte am proximalen Femur untersucht. Personen, die Kalziumsupplemente einnahmen bzw. eine Radius- oder proximale Femurfraktur erlitten hatten, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Die Kalziumzufuhr wurde anamnestisch über den Zeitraum der vorangegangenen 24 Stunden erhoben. 25-Hydroxy-Vitamin D wurde mit dem DiaSorin Assay gemessen. Die Autoren berechneten die mittleren Knochendichtemesswerte in allen vier Quartilen der Nahrungskalziumzufuhr jeweils getrennt für 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentrationen < 50 nmol/l, 50–74 nmol/l und mehr als 75 nmol/l nach Adjustierung für andere wichtige Determinanten der Knochendichte.

Ergebnisse: Nur bei den Frauen mit einer 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentration geringer als 50 nmol/l führte eine hohe Kalziumzufuhr zu einer höheren Knochendichte (p Trendanalyse 0,005). Dagegen war eine Kalziumzufuhr oberhalb des ersten Quartils der Kalziumzufuhr (mehr als 566 mg täglich) bei 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentrationen von mehr als 50 nmol/l nicht mehr signifikant mit der Knochendichte assoziiert. Bei den Männern zeigte sich für eine Kalziumzufuhr oberhalb des ersten Quartils der Kalziumzufuhr (mehr als 626 mg täglich) bei allen 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentrationen kein Zusammenhang mit der Knochendichte. Bei beiden Geschlechtern nahm die Knochen-

dichte mit steigender 25-Hydroxy-Vitamin D-Serumkonzentration kontinuierlich zu (Trendanalyse für Frauen $p < 0,0001$, für Männer $p = 0,0001$).

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass 25-Hydroxy-Vitamin-D im Vergleich zur Nahrungskalziumzufuhr der dominante Determinant der Knochendichte ist, und dass nur Frauen mit einer 25-Hydroxy-Vitamin D-Serumkonzentration von weniger als 50 nmol/l von einer höheren Kalziumzufuhr profitieren.

Kommentar

Die Ergebnisse dieser Arbeit sind konsistent mit den Ergebnissen anderer Studien zum relativen Einfluss von Kalzium und Vitamin D auf Parameter des Knochenstoffwechsels und der Kalziumregulation. Oberhalb einer täglichen Nahrungszufuhr von mehr als ca. 600 mg Kalzium scheint der Einfluss einer zusätzlichen Kalziumzufuhr auf den Knochenstoffwechsel gering zu sein, vorausgesetzt, dass die 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentration größer als 20 ng/ml ist. Die Arbeit zeigt auch, dass die Knochendichte am proximalen Femur bei einer 25-Hydroxy-Vitamin D-Serumkonzentration von mehr als 30 ng/ml etwas höher ist als bei einer 25-Hydroxy-Vitamin D-Serumkonzentration zwischen 20 und 30 ng/ml. Die könnte ein Argument dafür sein, den unteren Grenzwert einer optimalen 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentration auf 30 ng/ml statt auf 20 ng/ml festzulegen. Die Unterschiede in der Knochendichte zwischen beiden Gruppen waren allerdings klein und es fehlen Frakturdaten, die die Relevanz dieser geringen Unterschiede belegen. Eine erhöhte Sturz- und Frakurrate ist bisher nur bei 25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentration unterhalb von 20 ng/ml belegt.

Umwandlung von QCT-Messungen in DXA-Messwerte mittels der CTXA-Software

Khoo BC, Brown K, Cann C et al. Comparison of QCT-derived and DXA-derived areal bone mineral density and T scores. *Osteoporos Int* 2008 Dec 24. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 3b Oxford

Fragestellung und Methoden: Die DVO-Leitlinien und FRAX verwenden bei der Abschätzung des 10-Jahresfrakturrisikos DXA-Messungen der Knochendichte. Die T-Werte der Knochendichtemessung in diesen Risikomodellen lassen sich nicht durch andere Methoden wie die quantitative Computertomografie (QCT) ersetzen. Aufgrund der hohen Verfügbarkeit von CT-Geräten besteht aber ein großes Interesse an der Nutzung von CT-Messungen für eine Risikoabschätzung in diesen multivariaten Frakturmodellen. Khoo et al. haben bei 91 älteren Frauen untersucht, inwieweit die mit Hilfe einer Software (Mindway CTXA Hip Software Version 4.1; Austin, TX, USA) in DXA-Äquivalente umgerechneten Messungen von QCT-Messungen am proximalen Femur mit denen einer DXA-Messung übereinstimmen. Mit Hilfe der Software werden die dreidimensionalen QCT-Messungen an der Hüfte in zweidimensionale, in Bezug auf Messareale und Messwerte zu einer DXA-Messung äquivalente, Messungen umgewandelt.

Ergebnisse: Die aus den QCT-Messungen mit Hilfe der Software abgeleiteten und auf die T-Normwerte von NHANES adjustierten T-Werte zeigten eine hohe Korrelation mit den direkt mit einem Hologic-DXA-Gerät gemessenen DXA-Werten am proximalen Femur. Bei den QCT-Messungen wurden die DXA-Messungen für den Gesamtfemur um 0,02 g cm², und um 0,01 g cm² am Femurhals unterschätzt. Die Standardfehler der Schätzungen zwischen der QCT- und der DXA-Messung betragen 0,36 für den Gesamtfemur und 0,39 für den Femurhals.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass die mittels der CTXA-Methode berechnete QCT-Messung am proximalen Femur gut mit der DXA-Messung am Femur übereinstimmt.

Kommentar

Die Abschätzung des 10-Jahresfrakturrisikos mit Hilfe multivariater Modelle ist inzwischen allgemein akzeptiert. Für QCT-Messungen sind diese Modelle aber nicht validiert, so dass die DXA-Methode hier der allgemeine Standard ist. Insofern ist die Umwandlung von QCT-Messungen in DXA-Messungen mit Hilfe einer Software eine interessante Entwicklung, die eine sinnvolle Einbindung der in vielen Kliniken und Praxen zur Verfügung stehenden QCT-Messungen in die existierenden multifaktoriellen 10-Jahresfrakturrisikomodelle erlaubt. Einschränkend muß gesagt werden, dass die Methode bisher nur bei älteren postmenopausalen Frauen gut evaluiert ist. Nachteilig ist auch eine etwas höhere, aber akzeptable Strahlenexposition von 6 µSv pro Messung.

Rasche und sichere Beseitigung eines Vitamin-D-Mangels mit einer Einmaldosis von 500 000 Einheiten Vitamin D₃

Bacon CJ, Gamble GD, Horne AM et al. High-dose oral vitamin D(3) supplementation in the elderly. *Osteoporos Int* 2008 Dec 20. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 1++ SIGN in Bezug auf 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentrationen

Fragestellung und Methoden: Bacon et al. haben die Auswirkungen dreier unterschiedlicher Dosierungen von Vitamin D₃ auf die 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentration, auf PTH und Prokollagen Typ 1 Propeptid (PN1P) untersucht. Dreiundsechzig ältere Probanden erhielten dabei randomisiert und doppelblind die drei folgenden Dosierungen von Vitamin D₃. Die Personen der Gruppe 1 erhielten eine einmalige Dosierung von 500 000 IE Vitamin D₃. Die Personen der Gruppe 2 erhielten eine einmalige Dosierung von 500 000 IE Vitamin D₃ in Kombination mit einer monatlichen Dosis von 50 000 IE Vitamin D₃. Die Personen der Gruppe 3 erhielten eine monatliche Dosis von 50 000 IE Vitamin D₃.

Ergebnisse: In den Gruppen 1 und 2 kam es innerhalb eines Monats zu einem Anstieg von

25-Hydroxy-Vitamin-D₃ um 58 ± 28 nmol/l. Danach fielen die Serumkonzentrationen graduell auf ein Plateau von 69 ± 5 nmol/l in Gruppe 1 und 91 ± 4 nmol/l in Gruppe 2 ab. In Gruppe 3 kam es nach einer Zeitdauer von drei bis fünf Monaten zu einer Plateaubildung bei etwa 80 ± 30 nmol/l. Die Serumkalziumkonzentration änderte sich in keiner der drei Gruppen. PTH- und P1NP-Konzentrationen verringerten sich nur bei den Probanden, bei denen die 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentration vor der Supplementierung geringer als 50 bzw. 30 nmol/l war.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass eine hohe, einmalige Vitamin-D-Gabe bei älteren Personen zu einer raschen und sicheren Normalisierung von Vitamin D führt. Monatliche Dosierungen sind ähnlich wirksam und sicher, benötigen aber zwei bis fünf Monate, bis ein Plateau der 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentrationen erreicht wird.

Kommentar

Die Studie zeigt, dass man mit einer monatlichen Gabe von 50 000 IE Vitamin D über drei bis fünf Monate hinweg bei fast allen älteren Personen ausreichende 25-Hydroxy-Vitamin D-Serumkonzentrationen > 50 nmol/l erreicht, ohne dass dabei Nebenwirkungen auftreten. Ähnliches lässt sich auch kurzfristiger mit einer Einmalgabe von 500 000 IE für einen Zeitraum von etwa sechs Monaten erreichen.

Ein einfacher Risiko-Score aus den Niederlanden zur Vorhersage von hüftnahen Frakturen

Pluijm S, Koes B, de Laet C et al. A Simple Risk Score for the Assessment of Absolute Fracture Risk in General Practice Based on Two Longitudinal Studies. *J Bone Miner Res* 2009; 24 (5): 768–774.

Evidenzgrad 2b Oxford

Fragestellung und Methoden: Pluijm et al. haben anhand der Datenbasis der Rotterdamstudie und der „Longitudinal Aging Study Amsterdam“ (LASA) einen Risiko-Score entwickelt, der geeignet ist, Frauen mit einem hohen Risiko für Frakturen in der Allgemein-

arztpraxis einfach zu identifizieren. Das Studienkollektiv bestand aus 4157 Frauen im Alter von 60 und mehr Jahren mit einem mittleren Alter von 74 ± 9 Jahren und einer Verlaufsbeobachtung von 8,9 Jahren aus der Rotterdamstudie und 762 Frauen im Alter von 65 und mehr Jahren mit einem mittleren Alter von $76 \pm 6,7$ Jahren und einer Verlaufsbeobachtung von sechs Jahren aus der LASA-Studie. Als Risikofaktoren wurden Faktoren einbezogen, die in drei aktuelle Leitlinien zur Osteoporose Eingang gefunden hatten: Alter, Familienanamnese bezüglich Frakturen, prävalente Frakturen, ein niedriges Körpergewicht bzw. ein niedriger Body-Mass-Index, eine schwere Immobilität, eine rheumatoide Arthritis, Rauchen, Alkoholkonsum von mehr als zwei Einheiten täglich, prävalente Wirbelkörperbrüche und ein systemischer Gebrauch von Kortikosteroiden.

Ergebnisse: Das absolute Fünf-Jahres-Risiko für hüftnahe Frakturen betrug 3,9 Prozent in der Rotterdamstudie und 3,1 Prozent in der LASA-Studie. Das absolute 10-Jahresfrakturrisiko für hüftnahe Frakturen betrug 8,4 Prozent in der Rotterdamstudie. Mit Hilfe einer Cox-Regressions-Analyse wurden Alter (70 bis 79 Jahre, mehr als 80 Jahre versus < 60 bis 70 Jahre) und vier andere Risikofaktoren in die Frakturvorhersage einbezogen: Frakturen nach dem 50. Lebensjahr, ein Körpergewicht geringer als 64 kg, der Gebrauch einer Gehhilfe als ein Maß für eine schwere Immobilität und Rauchen. Das geschätzte absolute 10-Jahresfrakturrisiko für hüftnahe Frakturen variierte von 1,6 Prozent für Frauen im Alter von 60 bis 70 Jahren ohne Risikofaktoren bis zu 31 Prozent bei mehr als 80 Jahre alten Frauen mit zwei oder mehr der genannten Risikofaktoren. Drei in FRAX enthaltene Frakturrisiken (Schenkelhalsfraktur eines Elternteils, rheumatoide Arthritis und Alkohol) trugen dagegen nur wenig zur Frakturvorhersage bei und wurden deshalb nicht in den endgültigen Algorithmus aufgenommen. Die Autoren erklären sich dies zum Teil mit der Problematik, diese Risiken in der Praxis abzufragen.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass sich Frauen mit einem hohen Risiko für osteoporotische Frakturen in der Allgemein- arztpraxis befriedigend mit Hilfe eines einfachen Risiko-Scores identifizieren lassen, dass der Score aber noch in weiteren Studien validiert werden muss.

Kommentar

Der in dieser Arbeit vorgeschlagene Frakturvorhersage-Algorithmus enthält mit Alter, Vorfraktur, Gewicht, Mobilitätseinschränkung und Rauchen die fünf wichtigsten allgemeinen Frakturrisiken, die auch Bestandteile des DVO-Frakturvorhersage-Algorithmus sind. Beide Algorithmen unterscheiden sich dadurch, dass der DVO-Algorithmus zusätzlich die Anamnese einer proximalen Femurfraktur bei den Eltern und Stürze als Risiken aufführt. Das auf der Grundlage dieser Arbeit berechnete 10-Jahresfrakturrisiko kann unter <http://survey.erasmusmc.nl/os> teoporose für individuelle Patienten geschätzt werden (etwas niederländisch muss man allerdings können).

Kortikalisdicke und Strukturparameter trabekulärer Knochenarchitektur sind unabhängig von der DXA-Knochendichte mit Zahl und Schweregrad vertebraler Frakturen assoziiert

Sornay-Rendu E, Cabrera-Bravo JL, Boutroy S et al. Severity of Vertebral Fractures is Associated With Alterations of Cortical Architecture in Postmenopausal Women. *J Bone Miner Res* 2009; 24 (4): 737–743.

Evidenzgrad 3b in Bezug auf Frakturen

Fragestellung und Methoden: Sornay-Rendu et al. haben untersucht, inwieweit mittels XTreme CT (Scanco Medical AG, Schweiz) erfasste Parameter der kortikalen und trabekulären Mikroarchitektur zur Vorhersage von Folgefrakturen beitragen. Parameter der Knochenarchitektur und die volumetrische Knochendichte wurde bei 100 Frauen in einem Alter von 74 ± 9 Jahren mit Wirbelkörperfrakturen unterschiedlicher Schweregrade und 362 Frauen in einem Alter von 60 ± 7 Jahren ohne periphere oder Wirbelkörper-Frakturen aus der OFELY-Studie am distalen Radius und an der Tibia gemessen. Zusätzlich fand eine DXA-Messung an der Lendenwirbelsäule statt.

Ergebnisse: Mit zunehmender Zahl und zunehmendem Schweregrad der vertebralen Frakturen fand sich am Radius nach Adjustierung für Lebensalter und Flächen-Knochen-

dichte ein signifikanter Trend für eine niedrigere Volumenknochendichte, Kortikalisdicke, Trabekelzahl, Trabekeldicke, trabekuläre Separation und Verteilung der Separation. Die alters- und Knochendichte-adjustierte Odds Ratio pro Abnahme der Kortikalisdicke um eine Standardabweichung betrug 2,04 (95% KI 1,02–4,00). Auch an der Tibia fand sich mit zunehmender Zahl und zunehmendem Schweregrad der vertebraalen Frakturen ein Trend zu einer niedrigeren Volumendichte, Trabekelzahl, Trabekeldicke, trabekulärer Separation und Verteilung der Separation ($p < 0,001$).

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass die Kortikalisdicke und Parameter der trabekulären Mikroarchitektur am distalen Radius und an der Tibia bei postmenopausalen Frauen unabhängig von der DXA-Knochendichte mit der Zahl und dem Schweregrad vertebraaler Frakturen assoziiert sind.

Kommentar

Die Arbeit zeigt, dass die mittels Extrem-CT gemessene Kortikalisdicke am distalen Radius und an der Tibia und die gleichfalls mit Extrem-CT erfassten Parameter der trabekulären Mikroarchitektur bei postmenopausalen Frauen unabhängig von der DXA-Knochendichte mit der Zahl und dem Schweregrad vertebraaler Frakturen assoziiert sind. Allerdings wurde die DXA-Knochendichte nur an der Lendenwirbelsäule erfasst, so dass die Unabhängigkeit der CT-Messparameter bei einer gleichzeitigen Messung der DXA-Knochendichte am proximalen Femur möglicherweise schlechter ausgefallen wäre. Dennoch ist die Arbeit ein weiterer Hinweis dafür, dass mit Hilfe der Erfassung differenzierterer Strukturparameter der Knochenarchitektur in Zukunft potenziell noch bessere Frakturvorhersagen möglich sind als dies heute schon der Fall ist. Interessant ist auch der Ansatz der Studie, dies nicht nur an der prognostischen Fragestellung „Vertebrale Fraktur ja/nein“ festzumachen, sondern an der prognostisch aussagekräftigeren Fragestellung der Zahl und des Schweregrads vertebraaler Frakturen. Die in dieser Studie gemachten Beobachtungen müssen aber zunächst in prospektiven multivariat angelegten Studien, die alle prognostisch wichtigen klinischen Risikofaktoren einschließen, validiert werden.

Wiederholte Therapieintervalle mit PTH 1–34 haben jeweils ähnliche Auswirkungen auf die Knochendichte und Knochenbauparameter

Cosman F, Nieves JW, Zion M et al. Retreatment with Teriparatide One Year After the First Teriparatide Course in Patients on Continued Long-Term Alendronate. *J Bone Miner Res* 2008 Dec 29. [Epub]

Evidenzgrad 2+ SIGN in Bezug auf Knochendichte und Resorptionsmarker

Fragestellung und Methoden: Cosman et al. haben untersucht, ob die Wiederholung einer Therapie mit PTH 1–34 bei Patienten, die bereits eine Therapie mit PTH 1–34 erhalten haben, ähnliche Auswirkungen auf den Knochenumbau und die Knochendichte hat wie die initiale Therapie mit PTH 1–34. Hundert-undsechszwanzig Frauen, die ein Jahr oder länger Alendronat erhalten hatten, wurden zu einer zusätzlichen 15-monatigen täglichen Therapie mit PTH 1–34, dreimonatlichen Zyklen mit PTH 1–34, oder der alleinigen Fortsetzung der Alendronat-Therapie randomisiert. Von den 72 Patientinnen, die eines dieser beiden Therapie-Regime mit PTH beendet hatten, nahmen 49 Patienten im Anschluss an die Therapie mit PTH wieder für weitere zwölf Monate Alendronat ein. Von diesen Patienten erhielten wiederum 32 Patienten mit einem hohen Frakturrisiko erneut eine tägliche Therapie mit PTH 1–34 für weitere 15 Monate.

Ergebnisse: Typ-I-Prokollagen Propeptid und Osteokalzin als Parameter der Knochenneubildung stiegen sowohl während der initialen Therapie mit PTH 1–34, als auch während der Wiederholungstherapie an. Nach drei Monaten zeigten sich bei der Ersttherapie Anstiege um 120 Prozent bzw. 72 Prozent, bei der Zweittherapie Anstiege um 60 Prozent bzw. 40 Prozent. Der Anstieg der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule betrug 6,2 Prozent nach der ersten PTH-Behandlung mit täglichen PTH-Gaben und 4,7 Prozent nach der erneuten täglichen Therapie mit PTH. In der Gruppe der Patienten mit einer initialen zyklischen Gabe von PTH 1–34 betrug der Knochendichteanstieg 4,1 Prozent und bei der erneuten täglichen Therapie mit PTH 1–34 4,9 Prozent.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass eine erneute Behandlung mit PTH 1–34 im Anschluss an eine frühere Therapie mit PTH 1–34 ähnliche Steigerungen der Knochenbauparameter und der Knochendichte hervorruft wie die initiale Therapie mit PTH.

Kommentar

Diese kleine Studie fügt einen weiteren Baustein an unser Wissen um die anabole Wirkung von PTH an: Eine zweite Therapie mit PTH 1–34 nach einer Zwischen-Therapie mit Alendronat wirkt ähnlich anabol wie die erste Therapie mit PTH 1–34. Da es sich um eine Pilotstudie handelt, sind einige Einschränkungen der Aussage vorhanden: Für den zweiten PTH-Zyklus wurden selektiv Patienten mit einem niedrigen BMD-Wert nach dem ersten PTH-Zyklus ausgewählt. Hier besteht ein Bias in Bezug auf die Interpretation des Ausmaßes beider Anstiege. Dennoch werden in solchen Pilotstudien zunehmend Möglichkeiten aufgezeigt, durch Intervalltherapien mit anabolen und antiresorptiven Substanzen langfristig mehr Knochenmasse und -stabilität zu erzielen. Aufgrund des komplizierten Zusammenhangs zwischen den Veränderungen der Knochendichte unter einer Therapie mit PTH 1–34 und Antiresorptiva einerseits und der Veränderung der Frakturrate andererseits werden aber Zweifel am Zusatznutzen dieser sequenziellen Konzepte bleiben, solange der Nutzen nicht auch auf Frakturbene gezeigt worden ist.

Größerer Therapienutzen für Patienten, die in muskuloskelettalen Studien zu einer von ihnen favorisierten Therapie randomisiert werden

Adamson SJ, Bland JM, Hay EM et al. Patients' preferences within randomised trials: systematic review and patient level meta-analysis. Preference Collaborative Review Group. *BMJ* 2008; 337: a1864.

Evidenzgrad 1++ SIGN

Fragestellung und Methoden: Adamson et al. haben in einer Metaanalyse den Einfluss

der Patientenpräferenz auf die Ergebnisse von randomisierten muskuloskelettalen Studien untersucht. Als Datenquellen wurden der Science Citation Index, Google Scholar, und die wichtigsten elektronischen Datenbanken wie Medline, DINAHL, Embase und AMED verwandt. Eingeschlossen wurden randomisierte Studien mit Angaben zur Patientenpräferenz. Von 167 Studien erfüllten 17 Studien die Einschlusskriterien. Von diesen 17 Studien waren die Rohdaten von elf Studien für die Erstellung der Metaanalyse verfügbar.

Ergebnisse: Die Patienten, die zu einer Therapie randomisiert wurden, die ihrer Präferenz entsprach, hatten einen größeren therapeutischen Nutzen als diejenigen Patienten, die gegenüber der Therapie, zu der sie randomisiert wurden, indifferent waren (Effektstärke 0,16, 95 % KI 0,01 bis 0,32, $p=0,04$). Patienten, die ihre favorisierte Therapie erhielten, zeigten auch eine Tendenz zu einem größeren Therapienutzen gegenüber den Patienten, die ihre favorisierte Therapie nicht erhielten (Effekt-Stärke 0,15; 95 % KI 0,03 bis 0,34). Patienten, die zu einer Therapie randomisiert wurden, die nicht ihrer Präferenz entsprach, unterschieden sich dagegen bezüglich des Therapienutzens nicht von den Patienten, die gegenüber der Therapie indifferent waren.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass die Patientenpräferenz in randomisierten muskuloskelettalen Studien einen Einfluss auf den Behandlungserfolg hat. Bei allen muskuloskelettalen Studien, bei denen eine Verblindung nicht möglich ist, sollte deshalb die Patientenpräferenz eruiert werden, um deren Einfluss auf das Untersuchungsergebnis berücksichtigen zu können.

Kommentar

Die Studie zeigt die Problematik von offenen randomisierten Studien im muskuloskelettalen Bereich, bei denen subjektive Angaben erhoben werden und bei denen die Patienten wissen, welche Therapie sie erhalten. Diejenigen Patienten, die an ihre Therapie glauben, profitieren mehr als die Patienten, die gegenüber der Therapie unvoreingenommen sind. Dies ist naturgemäß ein noch größeres Problem bei allen nichtrandomisierten Studien, bei denen eine Zuteilung der Therapie

weitaus mehr von der Präferenz des Patienten abhängt. Bei allen Studien im muskuloskelettalen Bereich, die nicht verblindet sind, wie dies zum Beispiel auch bei den bisherigen Studien zur Kypho- und Vertebroplastie der Fall ist, sollte man sich dieser Einschränkungen bewusst sein. Eine erste randomisierte, verblindete Studie, die u.a. Scheinoperationen vorsieht, um diesen Bias zu vermeiden, ist für die Kyphoplastie in Planung.

Hohe Homozystein-Serumkonzentrationen mit erhöhter Rate hüftnaher Frakturen assoziiert – erklärbar durch Unterschiede in der Nierenfunktion

Leboff MS, Narweker R, Lacroix A et al. Homocysteine levels and risk of hip fracture in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (4): 1207–1213.

Evidenzgrad 3b Oxford

Fragestellung und Methoden: Leboff et al. haben im Rahmen der Observations-Studie der Women's Health Initiative (WHI) den Einfluss von Homozystein auf die Rate inzidenter hüftnaher Frakturen untersucht. Dazu wurden 400 Frauen mit einer inzidenten hüftnahen Fraktur und 400 gleich alte Frauen ohne eine inzidente hüftnahe Fraktur miteinander verglichen.

Ergebnisse: Pro Erhöhung der Homozystein-Serumkonzentration um eine Standardabweichung erhöhte sich das Risiko einer hüftnahen Fraktur 1,38-fach (95 % KI 1,14–1,66). Die Assoziation zwischen der Rate inzidenter hüftnaher Frakturen und der Serumkonzentration von Homozystein blieb nach Adjustierung für die Nahrungszufuhr von Folsäure, Vitamin B₆ und Vitamin B₁₂ unbeeinflusst. Dagegen ließ sich die Assoziation nach Adjustierung für Cystatin C als Maß der Nierenfunktion nicht mehr nachweisen (OR 1,08-fach, 95 % KI 0,66–1,79).

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass hohe Homozystein-Serumkonzentrationen auch in der WHI-Observationsstudie mit einem erhöhten Risiko für hüftnahe Frakturen assoziiert sind. Die hohen Homozystein-

Konzentrationen könnten dabei aber lediglich den Einfluss einer Einschränkung der Nierenfunktion auf die Frakturrate widerspiegeln.

Kommentar

Die Studie bestätigt die Ergebnisse anderer epidemiologischer Studien, die eine Assoziation zwischen der Serumkonzentration von Homozystein und inzidenten Hüft-nahen Frakturen gezeigt hatten. Die Studie bietet aber eine überraschende Deutung dieser Assoziation, da sich der Zusammenhang nach Korrektur für die Nierenfunktion mit Hilfe des sehr empfindlichen Indikators Cystatin C nicht mehr nachweisen ließ. Die Möglichkeit der Reduktion Hüft-naher Frakturen durch modifizierbare Determinanten von Homozystein wie Folsäure und Vitamin B₁₂ bleibt damit weiter fraglich. Ohne eine randomisierte Interventions-Studie zum Einfluss von Folsäure und Vitamin B₁₂ auf die Inzidenz von Hüft-nahen Frakturen wird die Frage der Kausalität auch weiter ungeklärt bleiben.

Abbaumarker im Urin und quantitative Messung des Ultraschalls an der Ferse können Patienten mit und ohne nichtvertebrale Frakturen diskriminieren, zeigen aber keine additive Frakturdiskriminierung

Nanchen D, Cornuz J, Ruffieux C et al.; for the SEMOF study group. Combining bone resorption markers and heel quantitative ultrasound to discriminate between fracture cases and controls. *Osteoporos Int* 2009 Jan 31. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 2b Oxford

Hintergrund und Methoden: Nanchen et al. haben in Rahmen einer Fall-Kontrollstudie die prognostische Bedeutung von Urinbestimmungen von Knochenabbauprodukten und von quantitativen Ultraschalluntersuchungen an der Ferse auf die nichtvertebrale Frakturrate untersucht. Eingeschlossen waren 368 Frauen in einem mittleren Alter von $76,2 \pm 3,2$ Jahren, von denen 195 eine niedrig-

traumatische nichtvertebrale Fraktur erlitten hatten. Als Kontrollen wurden 173 Frauen mit einem ähnlichen Alter, BMI und Zeitdauer der Nachbeobachtung gewählt. Die Gesamtkonzentration der Pyridinoline und Desoxypyridinoline im Urin wurde mittels HPLC gemessen. Quantitative Messungen der Knochenfestigkeit mittels Ultraschall erfolgten mit Achilles+ und SAHARA-Geräten an der Ferse.

Ergebnisse: In den ROC-Analysen betragen die AUCs (Area under the Curve) für die Pyridinoline 0,62 (95% KI 0,56–0,68) und für die Desoxypyridinoline 0,59 (0,53–0,65). Die AUCs für die Achilles+-Messungen betragen 0,64 (0,58–0,69), die AUCs für die SAHARA-Messungen 0,65 (0,59–0,71). Die Kombination aus Resorptionsmarkern im Urin und den Ultraschallmessungen bot keine zusätzliche prognostische Verbesserung zu einer alleinigen Bestimmung von Markern oder Ultraschall. So war die AUC für die Kombination aus Achilles +- und der Pyridinolin-Bestimmung 0,66 (0,60–0,71). Die AUC für die Kombination aus der SAHARA-Bestimmung mit der Pyridinolin-Bestimmung war 0,68 (0,62–0,73).

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass die Bestimmung von Knochenabbauparametern im Urin und die quantitative Bestimmung des Ultraschalls an der Ferse Patienten mit nichtvertebralen Frakturen ähnlich gut von Patienten ohne nichtvertebrale Frakturen diskriminieren können. Die Kombination beider Parameter erlaubt aber keine bessere Fraktur-Diskriminierung.

Kommentar

Die Studie belegt, wie wichtig es ist, jeden zusätzlichen Risikofaktor für osteoporotische Frakturen in multifaktoriellen Modellen zu testen, um zu prüfen, ob sich ein neuer Risikofaktor möglicherweise bereits über andere, etablierte Risikofaktoren abbildet. Im Falle des quantitativen Ultraschalls an der Ferse und der Messung von Knochenbauparametern im Urin scheint dies für zwei etablierte Risikofaktoren der Fall zu sein, möglicherweise, weil beide Parameter eine ähnliche Aussage zu Umbau-bedingten Veränderungen der Knochenarchitektur machen.

Systematischer Review zur Wirkung von Kypho-/Vertebroplastien auf Schmerzen und Funktionalität nach Wirbelkörperfraktur

McGirt MJ, Parker SL, Wolinsky JP et al. Vertebroplasty and kyphoplasty for the treatment of vertebral compression fractures: an evidenced-based review of the literature. *Spine J* 2009 Feb 27. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 1++ SIGN

Fragestellung und Methoden: McGirt et al. haben in einem systematischen Review die bisherigen Studienergebnisse zu Kyphoplastien und Vertebroplastien analysiert. Ausgewertet wurden alle Publikationen im Zeitraum zwischen 1980 und 2008, die Ergebnisse von Vertebroplastien und Kyphoplastien bei der Behandlung von osteoporotischen oder tumorassozierten Wirbelkörperfrakturen berichtet haben. Jeder Studie wurde ein Evidenzgrad und Empfehlungsgrad von I (hoch) bis IV (niedrig) zugeteilt. Analysiert wurden 74 Studien zur Behandlung osteoporotischer Frakturen mittels einer Vertebroplastie (eine Studie Grad I, drei Studien Grad II, 70 Studien Grad IV), 35 Studien zur Behandlung von osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen mittels einer Kyphoplastie (zwei Studien Grad II, 33 Studien Grad IV), und 18 Studien zur Behandlung von tumorassozierten vertebralem Frakturen mittels einer Kypho- oder Vertebroplastie (alle Studien Grad IV).

Ergebnisse: Die Autoren sehen eine gute Evidenz (Grad I) dafür, dass eine Vertebroplastie bei osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen in den ersten zwei Wochen nach der Durchführung zu einer besseren Schmerzkontrolle führt als eine optimale konservative Schmerztherapie. Die Autoren sehen eine mäßige Evidenz (Grad II–III) dafür, dass eine Vertebroplastie gegenüber einer optimalen konservativen Behandlung in den ersten drei Monaten nach der Intervention zu einem geringeren Verbrauch an Analgetika, einer geringeren Behinderung und einer größeren Verbesserung des Allgemeinzustands führt. Die Autoren sehen eine mäßige Evidenz (Grad II–III) dafür, dass eine Vertebroplastie zwei Jahre nach der Intervention zu einem ähnlichen Ergebnis in Bezug auf Schmerzen und Funktionalität führt wie eine optimale konservative Therapie. Die Autoren sehen eine mäßige Evidenz

(Grad II–III) dafür, dass eine Kyphoplastie sechs Monate nach der Therapie osteoporotischer Wirbelkörperbrüche zu einer deutlichen Verbesserung der täglichen Aktivität, der Funktionalität und der Schmerzen führt als eine optimale konservative Therapie. Die Autoren sehen eine in Bezug auf die Studienqualität schlechte Evidenz dafür, dass eine Vertebroplastie oder eine Kyphoplastie zu einer größeren Schmerzreduktion bei einer tumorassozierten Wirbelkörperfraktur führt. Die Inzidenz symptomatischer unerwünschter Ereignisse ist sowohl bei der Vertebroplastie als auch der Kyphoplastie gering.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass gute bis mäßige Evidenzen vorliegen, die innerhalb der ersten drei Monate nach der Intervention sowohl für die Vertebroplastie als auch für die Kyphoplastie eine Verbesserung der Funktionalität, des allgemeinen Befindens und der Schmerzen gegenüber einer konservativen Therapie nahelegen. Die Autoren weisen aber darauf hin, dass randomisierte Studien mit einer besseren Studienqualität nötig sind, um dies zu bestätigen.

Kommentar

Die Metaanalyse fasst die Beobachtungen der bisherigen Einzelstudien zusammen: Es besteht somit derzeit Evidenz dafür, dass beide Verfahren in den ersten Monaten nach der Intervention helfen, Schmerzen zu lindern und Funktionalität zu verbessern. Allerdings ist die Studienqualität noch gering. Auch sind weitere und längere Studien nötig, um beide Verfahren in Bezug auf mögliche Placebo-Wirkungen und Langzeitauswirkungen besser beurteilen zu können.

Eine Osteoporose erhöht die Komplikationen einer Radiusfraktur

Clayton RA, Gaston MS, Ralston SH et al. Association between decreased bone mineral density and severity of distal radial fractures. *J Bone Joint Surg Am* 2009; 91 (3): 613–619.

Evidenzgrad 2b

Fragestellung und Methoden: Clayton et al. haben untersucht, welchen Einfluss eine Os-

teoporose auf den Schweregrad und die Komplikationsrate bei distalen Radiusfrakturen hat. Eingeschlossen wurden 137 konsekutiv rekrutierte Patienten in einem Alter von mehr als 55 Jahren mit einer niedrig-traumatischen distalen Radiusfraktur, die einer Knochendichtemessung am proximalen Femur zustimmten. Die Röntgenaufnahmen des Unterarms wurden in Bezug auf Winkelstellung der Fraktur, Grad der Frakturierung in Bezug auf Metaphyse und Gelenk, karpale Fehlstellung und Ulnarabweichung, frühe oder späte Dislokation und Frakturheilungsstörungen ausgewertet.

Ergebnisse: Es zeigte sich ein linearer Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Knochendichterniedrigung und der Wahrscheinlichkeit einer frühen Instabilität, einer karpalen Fehlstellung und einer Frakturheilungsstörung. Patienten mit T-Werten $< -2,5$ wiesen in 43 Prozent eine frühe Instabilität auf, in 39 Prozent eine karpale Fehlstellung und in 66 Prozent eine Frakturheilungsstörung. Bei den Patienten mit einer normalen Knochendichte (T-Werte $> -1,0$) war dies nur in jeweils 28 Prozent, 25 Prozent und 48 Prozent der Fall.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass der Schweregrad einer Osteoporose mit der Komplikationsrate von distalen Radiusfrakturen korreliert.

Kommentar

Es handelt sich um eine monozentrische prospektive Kohortenstudie. Leider wird die Zahl der Patienten, die an der nachträglich durchgeführten Knochendichtemessung teilgenommen hat, nicht genannt und es fehlen die Charakteristika der Personen, die teilgenommen haben im Vergleich zu denen, die nicht teilgenommen haben. Im Methodenteil bleibt auch unklar, welche Parameter außer dem Lebensalter in die multivariate Analyse eingegangen sind. Die Studienqualität ist also nur mäßig. Die Arbeit ist aber interessant, weil sie zu einem noch relativ unerforschten Teilaspekt der Osteoporose neue Erkenntnisse beiträgt. Denn betrachtet werden hier nicht nur die Zahl der Frakturen bei einer Osteoporose, sondern auch der Schweregrad und die Folgekomplikationen einer Fraktur in Abhängigkeit von einer Osteoporose. Es scheint in der Tat so zu sein, dass eine verminderte Knochenfestigkeit nicht nur die Zahl der proximalen Radiusfrakturen er-

höht, sondern auch deren Komplikationsrate. Zu einem ähnlichen Ergebnis ist bereits eine kleinere Arbeit von Hollevoet und Verdonk aus dem Jahr 2004 gekommen (Hollevoet N, Verdonk R. Outcome of distal radius fractures in relation to bone mineral density. *Acta Orthop Belg* 2003; 69 [6]: 510–514.) Allerdings ist die Effektstärke gering, und eine Osteoporose ist nur mit einem etwa 30 Prozent höheren Risiko für ein schlechtes Ergebnis verbunden. In Zukunft wird es zunehmend interessant sein, neben der Zahl der Brüche auch den Schweregrad der Brüche mehr in Beziehung zur Krankheitslast der Osteoporose zu setzen. Bei den Wirbelkörperfrakturen hat sich die große Bedeutung des Schweregrads einer Fraktur für die weitere Prognose und die Lebensqualität schon gut gezeigt. Bei den peripheren Frakturen gibt es hier noch einigen Klärungsbedarf.